

PORTAL VEIN PRESSURE IS THE KEY FOR SUCCESSFUL LIVER TRANSPLANTATION OF AN EXTREMELY SMALL GRAFT IN THE PIG MODEL

著者	浅倉 毅
号	3317
発行年	2003
URL	http://hdl.handle.net/10097/22696

氏 名（本籍）
あさ 浅 くら 倉 たけし 毅

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 3 1 7 号

学位授与年月日 平成 15 年 9 月 24 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平成 3 年 3 月 28 日
東北大学医学部医学科

学 位 論 文 題 目 PORTAL VEIN PRESSURE IS THE KEY
FOR SUCCESSFUL LIVER TRANSPLANTA-
TION OF AN EXTREMELY SMALL GRAFT
IN THE PIG MODEL

(主 査)
論文審査委員 教授 里 見 進 教授 近 藤 丘
教授 田 林 晁 一

論文内容要旨

臓器移植法の施行後、我が国においても脳死移植が可能になったものの例数は伸びず、日本における肝移植は、未だに生体部分肝移植が主流である。一方、適応疾患の拡大とともに成人例も増加しており、右葉グラフトの導入などに見られるように、より大きな肝臓がグラフトとして必要となり、ドナーの負担が大きくなっている。

生体部分肝移植におけるグラフトの最小許容限界は、レシピエントの標準肝重量の30%とされており、30%以下では primary graft non-function を来たとされている。しかし、グラフトの許容限界に関する結論は未だ確立されておらず、また、30%以下の極小グラフト肝移植における primary graft non-function の原因も明確にはなっていない。この原因を究明し、許容限界を下げる事が可能であれば、採取グラフトを小さくする事ができ、ドナーの負担軽減につながるのではないかと考えた。

本研究を行うにあたり、レシピエントの標準肝重量の30%以下の極小グラフト肝移植における primary graft non-function の原因は、小さなグラフト肝にかかる過大な門脈圧による類洞内皮障害が、肝微小循環障害を惹起し、肝細胞障害に陥るためではないかと考えた。そこで、門脈下大静脈シャントを作成することにより門脈圧を下げれば、レシピエントの標準肝重量の30%以下の極小グラフト肝移植も可能ではないかと推論の下に、以下の実験を行った。

対象動物にブタを用いて、ドナー全肝の25%にあたる後区域をレシピエントの全肝摘出後に同所性に移植する実験モデルを考案した。移植実験に先立ち基礎実験として、残肝容積が同じ75%肝切除モデルを用いて、ブタが肝不全に陥ることなく残肝が再生増殖することを確認した。75%肝切除1週間後の肝重量は切除前の全肝重量まで回復していた。タンパク量は1週間で約4倍に増加していた。生化学検査ではAST, T-BIL, AT-3ともに1週間で術前値近くまで回復していた。肝細胞増殖の指標としてKi-67免疫染色を用いて検討したところ、2病日には約80%の細胞が再生増殖期に入っていることが確認された。以上から、ブタは75%肝切除に十分に耐えられ、肝不全に陥ることなく肝再生増殖が得られることが確認された。この結果を踏まえて25%グラフト肝移植モデルによる実験を行った。

移植実験モデルは門脈下大静脈シャント作成群 (n=7) と非作成群 (n=7) の2群に分けて、生存日数、門脈圧の変化、グラフトの再生状況、組織学的所見、肝機能を比較検討した。門脈下大静脈シャント作成群は、5例が4日以上生存し、2例は2病日に胃潰瘍穿孔が原因で死亡した。一方、門脈下大静脈シャント非作成群は、1例を除いて術後24時間以内に死亡した。(4.3±1.8日 vs. 1.3±2.8日 : p<0.05) 門脈圧の変化は、開腹時(シャント作成群 vs. シャント非作成群 : 6.4±1.4 vs. 6.3±1.7 cmH₂O), 75%肝切除後グラフト摘出前 (12.7±2.6 vs. 11.0±3.9 cmH₂O)

と両群間に有意差はなかったが、再灌流後は、シャント作成群： 14.2 ± 3.2 cmH₂O に対し、シャント非作成群： 18.9 ± 4.7 cmH₂O で、シャント作成群で有意に低かった ($p < 0.05$)。シャント作成群において、4 日以上生存例の剖検所見では、全肝の 94% にまで肝重量が増加しており、再生過程にある細胞を染色する Ki-67 を用いた免疫染色では、2 病日に 60%、4 病日に 30% の肝細胞が染色され、再生増殖過程に入っていることが確認された。また、生化学検査においては、AST が 1 病日に最大値をとり、その後漸減し、AT 3 も 2 病日に最低値をとり、その後漸増していた。以上のことから、シャント作成群では primary graft non-function は回避されたと考えられた。一方、シャント非作成群の剖検所見では、グラフト肝は高度の鬱血のため暗赤色に変色し、腸管には著明な浮腫と鬱血が認められ、腹腔内には大量の血性腹水が存在した。病理組織学的には、シャント作成群は肝細胞構築が保たれているのに対し、シャント非作成群ではグリソン周囲の出血と肝細胞構築の破壊が認められた。また、シャント非作成群の電子顕微鏡所見では、類洞内皮の脱落、ディッセ腔の開大などの著明な類洞構造破壊が認められた。これらの所見から、シャント非作成群の死因は、小さなグラフト肝にかかる過大な門脈圧による類洞内皮障害が肝微小循環障害を惹起し、肝細胞障害に陥ったためであり、これが、レシピエントの標準肝重量の 30% 以下の極小グラフト肝移植における primary graft non-function の原因であると考えられた。

さらに、75% 肝切除モデルと 25% グラフト肝移植モデルの結果を比較すると、再生肝重量、Ki-67 labeling index、AT-3 は移植モデルの方が低い傾向にあったが有意差は認めず、T-BIL は両群間に有意差はなかったが、タンパク量は移植モデルが有意に低く、AST は移植モデルが有意に高値であった。この結果から、移植モデルの方が虚血再灌流障害を受けている分、再生増殖できる細胞数が少ないことが影響していると考えられ、虚血再灌流障害を軽減させることができれば、25% グラフト移植の生存率の増加、生存日数を延長することが可能になると考えられた。

本実験の結果から、門脈下大静脈シャントを作成することにより、門脈圧を下げれば、小さなグラフト肝にかかる過大な門脈圧による類洞内皮障害を回避することができ、レシピエントの標準肝重量の 30% 以下の極小グラフト肝移植も可能となると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

現在肝移植は、先天的・後天的肝疾患による肝不全に対する救命法とされ、既に標準的な治療法となっている。1997年10月16日から脳死臓器移植法が施行され、我が国においても脳死移植が可能になったものの例数は伸びていない。一方、1989年11月に島根医科大学・永末らによる第一例の生体肝移植が実施され、生体肝移植は1998年4月からは疾患や年齢に制限が付け加えられているものの保険適用となり、我が国における肝移植の主流である。はじめは小児にのみ適応されていたが、1993年11月の世界初の成人の成功例以来、適応疾患の拡大とともに成人例の増加が著しい。成人間移植では、右葉グラフトの導入などに見られるように、より大きな肝臓がグラフトとして必要となり、ドナーの負担が大きくなっている。ドナーの安全性の面から考えるならば、提供する肝臓は最小にとどめるべきであるが、レシピエントの治療という観点からは、移植後に機能する肝臓が十分量ある方が有利である。生体部分肝移植におけるグラフトの最小許容限界は、レシピエントの標準肝重量の30%とされており、30%以下では primary graft non-function (PGF) を来すとされている。しかし、グラフトの許容限界に関する結論は未だ確立されておらず、また、30%以下の極小グラフト肝移植における PGF の原因も明確にはなっていないという背景がある。

本研究は、small-for-size グラフト肝移植における PGF と門脈圧の関係を究明することで、グラフトの許容限界を下げることを目的としており、生体肝移植モデルで門脈下大静脈シャントを作成するという外科的な手法を用いることで、極めて臨床に近い形式で実験がなされ、結果は臨床応用に有益なものとなっている。75%肝切除実験をふまえて25%肝移植を施行し、それらの結果を総括的に比較検討し、肝不全の回避、肝再生増殖の評価を行っており、膨大なデータの検証がなされており、実験結果の確実性が際立っている。また、電子顕微鏡を用いた病理組織的解析を施行し、類洞内皮の脆弱性と過大な門脈圧の関係を視覚的にとらえ、類洞内皮障害が肝微小循環障害を惹起し肝細胞障害に陥ることが PGF の原因であると証明していることは、新たな報告として非常に価値の高いものであり、高く評価できる。

本研究の中で25%肝移植実験の結果は、国内移植学会、国際移植学会での発表もなされ、Transplant International にも掲載され、国際的にも評価されており、十分学位に値するものと考えられる。